

554, 061

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/094383 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/48**,
213/56

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/003272**

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. März 2004 (27.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 18 690.5 24. April 2003 (24.04.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BOKEL, Heinz-Her-**
mann [DE/DE]; Gundolfstrasse 2, 64287 Darmstadt (DE).
BRANDNER, Mike [DE/DE]; Am Weiher 1 b, 64572
Büttelborn (DE). **GANTZERT, Ludwig** [DE/DE]; Auer-
bacher Strasse 29, 64319 Pfungstadt (DE). **KNIERIEME,**
Ralf [DE/DE]; Sudetenstrasse 16, 64846 Gross-Zimmern
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF NICOTINALDEHYDES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NICOTINALDEHYDEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing nicotinaldehydes by reducing the corresponding nicotinic acid-morpholine amides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide.



WO 2004/094383 A1

Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide.

5

Nicotinaldehyde sind bedeutende Zwischen- oder Endprodukte in der industriellen Organischen Chemie. Entsprechend substituierte Derivate, wie bspw. Arylnicotinsäurealdehyde stellen unter anderem wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von hochveredelten Endprodukten dar oder sind selbst solche Endprodukte, insbesondere für den Pflanzenschutz, wie z. B. Fungizide, Insektizide, Herbizide oder Pestizide oder zur Herstellung von pharmazeutisch hochwirksamen Substanzen.

10

Es besteht daher ein Interesse an einer möglichst wirtschaftlichen Produktionsweise dieser Verbindungen im großtechnischen Maßstab

15

Als instabile Oxidationsstufe zwischen Alkohol und Carbonsäure sind Aldehyde im Allgemeinen schwer zugänglich. Insbesondere aromatische Aldehyde oxidieren leicht zu den korrespondierenden Carbonsäuren oder sie disproportionieren unter alkalischen Bedingungen zu Alkohol und Carbonsäure. Bei der reduktiven Darstellung von Nicotinaldehyd-Derivaten kommt als zusätzliche Nebenreaktion die Reduktion zum Dihydropyridin hinzu.

20

Es gibt literaturbekannte Herstellmethoden, die eine selektive Reduktion von Carbonsäurederivaten bis zur Aldehydstufe beschreiben. Diese Methoden setzen im allgemeinen eine Kühlung der Reaktionsmischung voraus, um Über-Reduktionen zu minimieren.

25

Auch spezielle Methoden zur Reduktion von Nicotinsäurederivaten sind bekannt. So wird beispielsweise in der DE-OS 100 05 150 ein Verfahren zur Herstellung von 5-Arylnicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden 5-Arylnicotinsäuren mittels katalytischer Hydrierung beschrieben.

30

H.C. Brown und A.Tsukamoto beschrieben in J. Am. Chem. Soc. 81 , S. 502 (1959) die Reduktion von Nicotinsäure-Amiden mit Triethoxy-

Lithiumaluminiumhydrid. Dabei wurde jedoch eine niedrige Reaktionstemperatur als unverzichtbar dargestellt und die Ausbeute lag unter 90% d.Theorie.

5 Weitere bekannte Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion sind in folgender Übersicht dargestellt.

Nr.	Anzahl Reaktionsstufen	Derivat der Nicotinsäure	Reduktionsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Literatur
1	2	Diethylamid	$\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$	Raumtemp. / 15 Min.	99%	J. Am. Chem. Soc. 48 (2000) 11995-11996
2	3	Nitril	DIBAH (Diisobutylaluminiumhydrid)	Toluol -50°C 2,5 Std.	96%	J. Org. Chem. 64,26 (1999) 9658-9667
3	3	Nitril	K-Amyl-(9)-borabicyclononan	THF 25°C	96%	Tetrahedron Letters 30,28 (1989) 3677-3680
4	3	Nitril	DIBAH	Toluol -12°C	70%	J. Med. Chem. 36,8 (1993) 953-966
5	2	Hydrazid	NaJO_4	Wasser / NH_3	70%	J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 5796
6	3	N-Methylanilid	LiAlH_4	THF 0°C	65%	Angew. Chemie 65 (1953) 525
7	3	Nitril	DIBAH	THF 0°C	62%	J. Med. Chem. 35,21 (1992) 3784-3791
8	3	Sulfonylhydrazid	Na_2CO_3	160°C Ethylen-glycol	61%	J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 862
9	3	Nitril	DIBAH	THF	61%	J. Med. Chem. 34,9 (1991) 2922-2925
10	2	primäres Amid	$\text{LiAlH}(\text{NET}_2)_3$	Raumtemp. 12 Std.	53%	THL 32,41 (1991) 6903-6904
11	2	N-Methoxy-N-Methyl-amid	DIBAH	THF -100°C	51%	Heterocycles 53 (2000) 2183-2190

Aus der Übersicht ist zu entnehmen, daß die bekannten Methoden entweder teure Reagenzien benötigen (Beispiele Nr. 1, 3, 10), Rohstoffe verwenden, die nicht in technischen Mengen erhältlich sind (Beispiele Nr. 1, 3, 11), nur mit dem seinerseits dreistufig herzustellenden Nitril durchzuführen sind (Beispiele Nr. 2, 3, 4, 7, 9) oder tiefe Temperaturen erfordern (Beispiele Nr. 2, 4, 11).

Unter Ausbeutegesichtspunkten sind nur die Beispiele Nr. 1, 2 und 3 wirtschaftlich vertretbar. Berücksichtigt man nun noch die Reagenzienkosten, bleibt nur noch das Verfahren nach Beispiel Nr. 2. Letzteres erfordert jedoch ausgehend von der Nicotinsäure drei Reaktionsstufen und ist auf die Einhaltung tiefer Temperaturen angewiesen.

Überraschend wurde nun von den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung gefunden, daß sich Nicotinsäurealdehyde in nahezu quantitativen Ausbeuten durch Reduktion bei Normalbedingungen (Raumtemperatur, drucklos) erhalten lassen, wenn man als Edukte die entsprechenden Morpholinamide einsetzt.

Morpholin-Amide von Nicotinsäure und deren Derivaten waren bisher noch nicht als Aldehyd-Vorstufen bekannt.

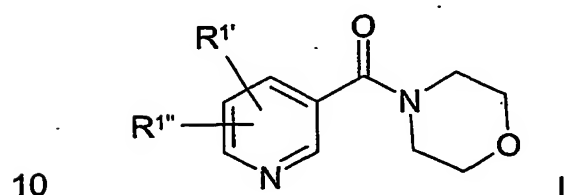
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte der Reduktion die entsprechenden Morpholinamide eingesetzt werden. Vorzugsweise wird das besagte Verfahren bei Raumtemperatur und drucklos (unter Atmosphärendruck) durchgeführt.

Erfindungsgemäß bevorzugte Reduktionsmittel sind dabei Lithium-Alkoxy-Aluminiumhydride, die ein bis drei Alkoxyreste enthalten. Die allgemeine Formel lautet $\text{LiAlH}_{(4-n)}(\text{OR})_n$, wobei $n = 1, 2$ oder 3 sein kann. Als Reste sind geradkettige oder verzweigte Aliphaten geeignet, wie z.B. Methyl, Ethyl und tert.-Butyl. Besonders selektiv gelingt die Reduktion mit $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$. Ebenfalls geeignet als Reduktionsmittel für das erfindungsge-

- 4 -

mäße Herstellungsverfahren ist das erheblich kostengünstigere Li-
 $\text{AlH}_3(\text{OEt})$.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform werden als Edukte Nicotinsäure-
 Morpholinamide der Formel I

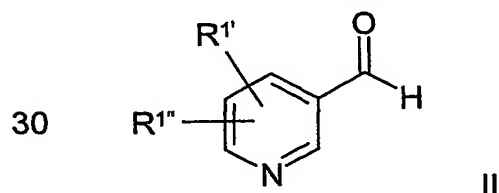


worin

- 15 $R^{1'}$, $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH_2R^2 oder Ar,
- R^2 OA oder NA_2 ,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 20 Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA_2 , NO_2 , NASO_2A , SO_2NA , SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S und
- 25 Hal F, Cl, Br oder I

bedeutet,

zu Nicotinaldehyden der Formel II



reduziert.

Dabei haben die vorgenannten Reste vorzugsweise folgende Bedeutungen:

- 5 R^1 , $R^{1''}$ bedeutet jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH_2R^2 oder Ar, wobei A, Ar, Hal und R^2 eine der nachfolgend beschriebenen Bedeutungen haben. R^1 , $R^{1''}$ sind insbesondere Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Phenyl oder in o,m oder p-Stellung substituiertes Phenyl. Besonders bevorzugt ist R^1 p-Fluorphenyl
10 oder Brom und $R^{1''}$ gleichzeitig Wasserstoff.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

- 15 R^2 bedeutet OA oder NA_2 , wobei A die vor- und nachstehend genannte Bedeutung hat.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

- 20 A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-
25 oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

- 30 Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei

jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist, oder Adamantyl.
Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

5 Ar bedeutet ein ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA_2 , NO_2 , NASO_2A , SO_2NA_2 , SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S.

Bevorzugte cyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes
10 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl.

15 Besonders bevorzugte Edukte für die erfindungsgemäße Aldehydsynthese sind 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid und 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dementsprechend auch die Verwendung von Nicotinsäure-Morpholinamiden, vorzugsweise 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid oder 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid, zur Herstellung der entsprechenden Nicotinsäure-Aldehyde.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid und 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid als Edukte der erfindungsgemäßen Synthese.

30 Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether,

Benzol, Toluol oder Xylol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugt sind Ether, insbesondere Tetrahydrofuran.

5 Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, in der Regel können 5 g bis 500 g, vorzugsweise 10 g bis 100 g Lösungsmittel je g Edukt zugesetzt werden.

10 Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10° und 200° , normalerweise zwischen -10° und 100° , insbesondere zwischen 0° und 50° , bevorzugt jedoch bei 10° bis 40° , besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

15 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Sekunden und mehreren Stunden, vorzugsweise zwischen 1 Minute und 3 Stunden. In aller Regel wird die erfindungsgemäße Umsetzung jedoch nach 0,1 bis 1,5 Stunden beendet sein.

20 Unter den "angewendeten Bedingungen" im Sinne dieser Erfindung werden das Substitutionsmuster des Nicotinsäure-Morpholinamids, die Art und Menge des Lösemittels, die Art und Menge des Reduktionsmittels, die Reaktionsdauer, die Reaktionstemperatur sowie weitere Details der Reaktionsführung wie bspw. die Rührergeschwindigkeit oder die sonstige Beschaffenheit des Reaktionsgefäßes verstanden.

25 In der Regel wird das Ende der erfindungsgemäßen Reduktion zum Aldehyd durch geeignete Analysemethoden, z. B. Dünnschichtchromatographie oder HPLC, ermittelt und die Reduktion unterbrochen.

30 Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasser- oder Säurezugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die erfindungsgemäßen Nicotinsäurealdehyde nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden.

Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

5 Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Nicotinsäure-Morpholinamide können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Man kann aber
10 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Im allgemeinen wird man dabei wie folgt vorgehen:

Die Nicotinsäure wird mit einem geeigneten Reagenz wie z.B. Thionylchlorid
15 in das Säurechlorid überführt, das anschliessend mit dem gewünschten Amin zum Amid umgesetzt wird.

Zum Schutz von Substituenten vor unerwünschten Reaktionen bei der erfindungsgemäßen Reduktion und/oder sich daran anschließenden Aufar-
20 beitungsschritten setzt man gegebenenfalls Schutzgruppen ein, die nach erfolgter Reduktion des Nicotinsäure-Morpholinamid wieder abgespalten werden. Methoden zur Verwendung von Schutzgruppen sind beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

25 Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzu-
30 fassen.

Beispiel 1: Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd aus 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid

(a) Synthese der Vorstufe 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure

5 Zunächst wird 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure durch Suzuki-Kupplung (N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457 (1995)) hergestellt, indem man 5-Brom-nicotinsäure mit p-Fluorbenzolboronsäure (beides kommerziell erhältlich) unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen zu 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure umgesetzt.

10

(b1) Synthese des 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamids - Variante 1

25,6 g 5-(4-Fluorphenyl)nicotinsäure werden in 200 ml Toluol vorgelegt und dann bei Raumtemperatur mit 25,1 g Thionylchlorid versetzt. Nun wird 18
15 Stunden auf 90°C erwärmt und anschliessend das nicht umgesetzte Thionylchlorid und ein Teil des Lösemittels abdestilliert. Nach Auffüllen des abdestillierten Volumens mit Toluol werden bei 80 bis 100°C 12,4 g Morpholin zugegeben und die Reaktionsmischung nach 2 Stunden abgekühlt. Durch Zugabe von Natronlauge wird pH 8 eingestellt und das Produkt durch Ex-
20 traktion mit Toluol abgetrennt. Nach Entfärbung mit Aktivkohle und Abdestillieren des Lösemittels bleiben 27,7 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid als Feststoff zurück (Schmelzpunkt: 100-102°C, Ausbeute: 81% d.Th.)

25 (b2) Synthese des 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamids - Variante 2

Zu einer Lösung von 14,3 g 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid in 100 g THF werden 1,2 g Pd[P(Ph)₃]₄ und 7,6 g p-Fluorbenzolboronsäure gegeben. Anschliessend wird bei 65 °C eine Lösung aus 8,0 g Na₂CO₃ in 25 g
30 Wasser unter Rühren zugetropft. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung abgekühlt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand

wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Nach mehrfacher Extraktion des Filtrats mit Wasser und Einengen am Rotationsverdampfer erhält man einen Rückstand von 15,7 g, der laut HPLC 89% 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid enthält (Netto-Ausbeute 93% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man daraus 8,0 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid mit einer HPLC-Reinheit von 99,6% (53,3 %d.Th.).

(c) Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd

Es werden 6,0 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-morpholinamid aus Beispiel 1(b) in 30 ml THF gelöst und bei 30°C bis 35°C innerhalb von 10 Minuten mit 57 g einer 13,6%igen $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ -Lösung in THF versetzt. Nach 1 Stunde werden 30 ml 12,5%ige Schwefelsäure zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure auf pH 1 eingestellt und mehrfach mit Methyl-tert.-Butyl- Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden nun vereinigt, einmal mit Wasser extrahiert und danach eingengt. Es bleibt ein Rückstand von 4,3 g mit einem Gehalt von 97 Gew.% 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd zurück (Ausbeute = 98% d.Theorie).

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel zu Beispiel 1, Verwendung des Piperidin- anstelle des Morpholinamids): Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd aus 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Piperidinamid

36,7 g 10%ige LiAlH_4 -Lösung werden mit 75 g THF verdünnt und dann bei 0 °C mit einer Mischung aus 8,88 g Ethylacetat und 75 g THF versetzt. Bei -7°C wird eine Lösung aus 6,8 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-piperidinamid in 24,7 ml THF zugegeben. Nach drei Stunden wird die Mischung 190 g 10%ige Schwefelsäure gegeben. Mit Natronlauge wird auf pH 3 eingestellt und das THF danach weitgehend abdestilliert. Nach Ex-

traktion mit Methyl-tert.-Butyl- Ether und Einengen bleiben 2,6 g Feststoff zurück (Gehalt laut HPLC 67 Flächen-%, entspr. 36% d.Theorie)

5 **Beispiel 3:** Herstellung von 5-Bromnicotinaldehyd aus 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid

(a) Synthese des 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamids

50,4 g 5-Bromnicotinsäure und 87,5 g Morpholin werden in 200 ml Xylol zum Rückfluss erhitzt und das entstandene Wasser abdestilliert. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird dreimal mit 10%iger Natronlauge und dann zweimal mit Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Xylols wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute nach Trocknen beträgt 19,2 g (28,3% d.Th.). Schmelzpunkt 80 °C.

15 (b) Herstellung von 5-Brom-Nicotinsäurealdehyd

1,75 g Lithiumaluminiumhydrid-Pulver werden in 64 g THF suspendiert. Anschliessend wird unter Kühlung eine Mischung aus 5,9 g Ethylacetat und 28 g THF zugetropft. Nach 30 Minuten wird diese Reaktionsmischung bei 0°C bis 10°C zu einer Lösung von 5,0 g 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-morpholinamid aus Beispiel 3(a) in 30 g THF getropft (dies entspricht 150% Überschuss des Reduktionsmittels). Nach 1 Stunde wird die Reaktionsmischung auf 35ml 12%ige Schwefelsäure gegossen und die organische Phase zum Rückstand eingengt. Nach Umkristallisation aus MTB-Ether und Trocknen erhält man 1,91 g Produkt (= 55,7% d.Th.). Schmelzpunkt 95 °C.

Wie aus dem Vergleich der jeweiligen Reaktionsausbeuten der Beispiele 1 und 2 ersichtlich ist, führt die Verwendung des Nicotinsäure-Piperidinamids, eines alternativen - zu dem Morpholinamid strukturell jedoch eng verwandten - Nicotinsäureamids zu einer deutlich schlechteren Umsetzung.

Dagegen ist bei Verwendung des Morpholinamids sogar noch mit einem grossen Überschuss des Reduktionsmittels (Beispiel 3) eine bessere Ausbeute zu erzielen als bei korrekter Stöchiometrie in Beispiel 2, bei dem Piperidin als Aminkomponente verwendet wird.

5

10

15

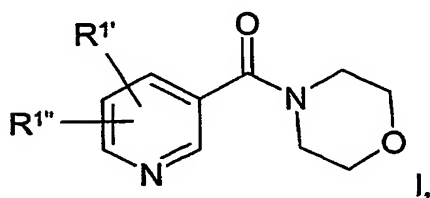
20

25

30

Patentansprüche

1. Verfahren zur reduktiven Herstellung von Nicotinaldehyden, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte der Reduktion die entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide eingesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte Nicotinsäure-Morpholinamide der Formel I eingesetzt werden



worin

$R^{1'}$, $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH_2R^2 oder Ar,

R^2 OA oder NA_2 ,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA_2 , NO_2 , $NASO_2A$, SO_2NA , SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S und Hal F, Cl, Br oder I bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukt 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid eingesetzt wird.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukt 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid eingesetzt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$, $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ oder $\text{LiAlH}_3(\text{OEt})$ eingesetzt werden.
- 10 6. Verwendung von Nicotinsäure-Morpholinamiden zur reduktiven Herstellung der entsprechenden Nicotinaldehyde.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Nicotinsäure-Morpholinamide der Formel I gemäß Anspruch 1 entsprechen und die Reste $\text{R}^{1'}$ und $\text{R}^{1''}$ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
- 15 8. Edukte der Formel I gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus
- 20 (a) 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid,
(b) 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II International Application No
PCT/EP2004/003272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/48 C07D213/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOUAT, CELINE ET AL: "Synthesis of N - protected .alpha.-amino aldehydes from their morpholine amide derivatives" TETRAHEDRON LETTERS , 41(1), 37-40 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2000, XP002286861 page 39 - page 40; table 1	
A	SAMMAKIA, TAREK ET AL: "Enhanced Selectivities for the Hydroxyl-Directed Methanolysis of Esters Using the 2-Acyl-4-aminopyridine Class of Acyl Transfer Catalysts: Ketones as Binding Sites" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 65(4), 974-978 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 2000, XP002286860 * Scheme 3 *	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2004

Date of mailing of the international search report

14/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003272

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 580 374 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA) 26 January 1994 (1994-01-26) page 26; example 79 -----	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0580374	A	26-01-1994	
		AT 132489 T	15-01-1996
		AU 4210693 A	03-02-1994
		BR 9302960 A	16-02-1994
		CA 2100011 A1	24-01-1994
		CN 1081670 A ,B	09-02-1994
		CZ 9301502 A3	16-02-1994
		DE 69301205 D1	15-02-1996
		DE 69301205 T2	05-09-1996
		DK 580374 T3	20-05-1996
		EG 20154 A	31-07-1997
		EP 0580374 A1	26-01-1994
		ES 2085118 T3	16-05-1996
		GR 3018953 T3	31-05-1996
		HK 1001896 A1	17-07-1998
		HU 68334 A2	28-06-1995
		IL 106340 A	12-03-1999
		JP 2994182 B2	27-12-1999
		JP 6321903 A	22-11-1994
		MX 9304425 A1	28-02-1994
		PL 299769 A1	05-04-1994
		RU 2083562 C1	10-07-1997
		SK 75093 A3	08-06-1994
		US 5360806 A	01-11-1994
		ZA 9305042 A	05-04-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In **iales Aktenzeichen**
PCT/EP2004/003272

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D213/48 C07D213/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DOUAT, CELINE ET AL: "Synthesis of N - protected .alpha.-amino aldehydes from their morpholine amide derivatives" TETRAHEDRON LETTERS , 41(1), 37-40 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2000, XP002286861 Seite 39 - Seite 40; Tabelle 1	
A	SAMMAKIA, TAREK ET AL: "Enhanced Selectivities for the Hydroxyl-Directed Methanolysis of Esters Using the 2-Acyl-4-aminopyridine Class of Acyl Transfer Catalysts: Ketones as Binding Sites" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 65(4), 974-978 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 2000, XP002286860 * Scheme 3 *	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juli 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/003272

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 580 374 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA)</p> <p>26. Januar 1994 (1994-01-26)</p> <p>Seite 26; Beispiel 79</p> <p>-----</p>	8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ onales Aktenzeichen
PCT/EP2004/003272

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0580374	A	26-01-1994	AT	132489 T	15-01-1996
			AU	4210693 A	03-02-1994
			BR	9302960 A	16-02-1994
			CA	2100011 A1	24-01-1994
			CN	1081670 A ,B	09-02-1994
			CZ	9301502 A3	16-02-1994
			DE	69301205 D1	15-02-1996
			DE	69301205 T2	05-09-1996
			DK	580374 T3	20-05-1996
			EG	20154 A	31-07-1997
			EP	0580374 A1	26-01-1994
			ES	2085118 T3	16-05-1996
			GR	3018953 T3	31-05-1996
			HK	1001896 A1	17-07-1998
			HU	68334 A2	28-06-1995
			IL	106340 A	12-03-1999
			JP	2994182 B2	27-12-1999
			JP	6321903 A	22-11-1994
			MX	9304425 A1	28-02-1994
			PL	299769 A1	05-04-1994
			RU	2083562 C1	10-07-1997
			SK	75093 A3	08-06-1994
			US	5360806 A	01-11-1994
			ZA	9305042 A	05-04-1994